

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-178762

(43)公開日 平成5年(1993)7月20日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 47/14

識別記号

庁内整理番号

E 7329-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数2(全11頁)

(21)出願番号 特願平4-167091

(22)出願日 平成4年(1992)6月25日

(31)優先権主張番号 特願平3-161626

(32)優先日 平3(1991)7月2日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72)発明者 相生 章博

兵庫県西宮市甲陽園目神山町30番60号

(72)発明者 栗山 澄

大阪府高槻市野見町6番46号

(72)発明者 清水 達丈

京都府京都市中京区油小路御池上ル押油小路町254

(54)【発明の名称】 経皮・経粘膜吸収剤

(57)【要約】

【構成】 基剤と薬物と必要に応じて吸収促進剤とを含む製剤において、ゲラニルアセテートが含有されていることを特徴とする経皮・経粘膜吸収剤である。

【効果】 ゲラニルアセテートの添加により、薬物の吸収量を顕著に向上せしめ、また、薬物が皮膚・粘膜刺激性の吸収促進剤を含む場合には、薬物の透過性を損なわずに、皮膚・粘膜刺激を殆どないしは全くなくすることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 基剤と薬物を含む製剤において、ゲラニルアセテートが含有されていることを特徴とする経皮・経粘膜吸収製剤。

【請求項2】 基剤、薬物および吸収促進剤を含む製剤において、ゲラニルアセテートが含有されていることを特徴とする経皮・経粘膜吸収製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、皮膚や粘膜に適用して 10 所要の薬物をこれら生体膜を経て体内循環系へ投与するのに使用される経皮・経粘膜吸収製剤に関するものである。

【0002】本発明において、経皮・経粘膜吸収製剤とは、薬効成分に全身性作用および局所性作用のいずれを期待するかを問わず、皮膚ないし粘膜に適用することによって薬効成分を体内循環系へ投与するすべての剤形のものを行い、経皮吸収製剤としては、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、クリーム剤、リニメント剤、軟膏剤などがあり、経粘膜吸収製剤としては、坐剤、口腔剤、点鼻 20 剤、点眼剤などがある。

## 【0003】

【従来の技術】従来、薬物を体内循環系へ投与する剤形として、経口剤、注射剤、坐剤などが適宜採用されていたが、近年、経皮・経粘膜吸収製剤の開発が以下の利点により積極的に進められている。すなわち、経皮・経粘膜吸収製剤では、

①体内に吸収された薬物が初回循環では肝臓を通過しないため、経口投与方法の場合のように腸で吸収された薬物が肝臓へ循環して代謝を受けその薬効が減退するという 30 欠点がない。

【0004】②注射剤に比べると患者の精神的負担、肉体的苦痛が少ない。

【0005】③血中濃度を長時間必要レベルに維持しやすく、長時間にわたって連続投与が可能である。

【0006】④副作用発現濃度に達した時などに必要に応じて投与を容易に中断し得る。

【0007】ところで、この種の経皮・経粘膜吸収製剤は、本来異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を有する皮膚の角質層を経由して薬物を体内循環系へ投与するものであるため、所期の薬効を発現させるに充分な量の薬物を投与するのは必ずしも容易でない。 40

【0008】従来、皮膚のバリアー機能を弱めて、薬物の経皮・経粘膜吸収性をより高度に促進させる方法として種々の吸収促進剤が開発され、これを含ませた経皮・経粘膜吸収製剤が多数提案されている。たとえば吸収促進剤として、ラウロイルサルコシンのようなN-アシルサルコシンを用いることが提案されている（特開昭62-96430号公報参照）。

## 【0009】

【発明が解決しようとする課題】しかし、上記従来技術の経皮・経粘膜吸収製剤では、それに従って薬物の吸収量を増加させようとしても、薬物によっては十分な吸収量が得られない場合がある。

【0010】本発明の目的は、上記の如き実情に鑑み、十分な量の薬物を吸収せしめることができる経皮・経粘膜吸収製剤を提供することにある。

【0011】また、上記従来技術の経皮・経粘膜吸収製剤では、その適用期間中に同製剤中のN-アシルサルコシンの細胞障害性によって皮膚ないし粘膜が刺激を受け、適用部位に紅斑ないし痂皮を生じるといった問題がある。

【0012】さらに、薬物によっては本来の薬効以外に適用部位に発赤や刺激感などの副作用を示す場合がある。こうした発赤などの副作用によって吸収促進剤の含有量が制限され、その結果、経皮・経粘膜吸収製剤への薬物の適用範囲が狭められている。

【0013】本発明のもう一つの目的は、上記の如き実情に鑑み、薬物の経皮・経粘膜吸収性を損なうことなく、吸収促進剤による皮膚ないし粘膜の刺激を可及的に低減することができる経皮・経粘膜吸収製剤を提供することにある。

## 【0014】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記目的を達成すべく検討を重ねた結果、薬物の経皮・経粘膜吸収の際には角質層のバリアー能と共に表皮細胞層のバリアー能も高いが、さらにゲラニルアセテートを配合すると、生きた表皮細胞層のバリアー能を低減せしめ、その結果、薬物の吸収量を従来技術による場合に比べ顕著に向上せしめることができるという知見を得て完成せられたものである。

【0015】また、本発明は、ゲラニルアセテートの配合により、薬物の透過性を損なわずに、皮膚・粘膜刺激を殆どないしは全くなくすることができるという知見を得て完成せられたものである。

【0016】すなわち、本発明による第一の経皮・経粘膜吸収製剤は、基剤と薬物を含む製剤において、ゲラニルアセテートが含有されていることを特徴とするものである。

【0017】また、本発明による第二の経皮・経粘膜吸収製剤は、基剤、薬物および吸収促進剤を含む製剤において、ゲラニルアセテートが含有されていることを特徴とするものである。

【0018】本発明による経皮・経粘膜吸収製剤の基剤としては、テープ剤やパップ剤の場合には粘着性基剤を用い、軟膏剤、クリーム剤、パッチ剤、リニメント剤、坐剤、口腔剤、点鼻剤、点眼剤などの場合には非粘着性基剤を用いる。

【0019】基剤中に含まれる薬物、吸収促進剤および 50 ゲラニルアセテートの含有量は、軟膏剤、クリーム剤、

パッチ剤、リニメント剤、坐剤、口腔剤、点鼻剤、点眼剤などでは製剤自体に対する含有量に相当し、テープ剤やパップ剤などの貼付剤では、製剤から支持体や剥離紙を除いた部分すなわち粘着剤層（膏体層）の部分に対する含有量に相当し、パッチ剤ではリザーバー層に含ませる基剤に対する含有量に相当する。この点は本明細書全体を通して共通である。

【0020】以下、本発明による経皮・経粘膜吸収製剤の各構成成分について詳しく説明する。

【0021】a) 本発明による経皮・経粘膜吸収製剤においてはゲラニルアセテートが用いられる。これは、薬物の吸収量を顕著に向上せしめ、また、薬物が皮膚・粘膜刺激性の吸収促進剤を含む場合には、薬物の透過性を損なわずに、皮膚・粘膜刺激を殆どないしは全くなくする作用をなす。

【0022】ゲラニルアセテートの含有量は、特に制限はなく、使用する基剤、薬物、吸収促進剤および必要に応じて加えられる添加剤に応じて適宜決定することができる。ゲラニルアセテートの好ましい含有量は、0.5～30重量%の範囲である。ゲラニルアセテートの含有量が過少であれば、必要充分な皮膚・粘膜刺激軽減化効果が発揮されない。ゲラニルアセテートの含有量が過多であれば、ゲラニルアセテートの添加による効果が飽和してしまう。

【0023】b) 本発明による経皮・経粘膜吸収製剤において、吸収促進剤は適宜添加される成分であって、その例としては、薬物の経皮・経粘膜吸収性を促進する従来公知のもの、例えば、陰イオン型界面活性剤、陽イオン型界面活性剤、非イオン型界面活性剤、有機酸、無機酸、有機塩基、無機塩基、保湿剤などが挙げられる。特に好適な吸収促進剤はラウロイルサルコシンないしその塩である。ラウロイルサルコシンの含有量は、好ましくは0.1～10重量%の範囲である。ラウロイルサルコシンの含有量が過少であれば、薬物の吸収促進効果が得られない。同含有量が過多であれば、細胞障害性が強くなると共に、テープ剤やパップ剤などでは粘着物性が低下し粘着剤との相溶性が悪化する。

【0024】c) 本発明の経皮・経粘膜吸収製剤に使用される薬物（生理活性物質）は、経皮・経粘膜的に生体膜を透過しうるものであればよく、特に限定されない。薬物の例としては、鎮痛解熱剤、抗てんかん剤、抗精神病剤、抗鬱剤、抗そう剤、抗不安剤、催眠剤、鎮静剤、筋弛緩剤、自立神経作用剤、脳代謝賦活剤、強心剤、抗狭心症剤、抗不整脈剤、末梢血管拡張剤、降圧剤、昇圧剤、利尿剤、呼吸促進剤、鎮咳去痰剤、気管支拡張剤、気管支喘息治療剤、呼吸器用剤、感冒用剤、制吐剤、制酸剤、消化性潰瘍治療剤、緩下剤、止痢制腸剤、肝臓用剤、脾疾患治療剤、利胆剤、女性ホルモン剤、男性ホルモン剤、視床下部および下垂体ホルモン剤、排卵誘発剤、尿崩症治療剤、甲状腺ホルモン剤、蛋

白同化ホルモン剤、抗甲状腺剤、カルシウム代謝剤、副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、消炎酵素剤、抗ヒスタミン剤、抗リウマチ剤、痛風治療剤、糖尿病剤、ビタミン剤、造血剤、止血剤、高脂血症治療剤、抗菌剤、抗癌剤、免疫抑制剤、解毒剤、催吐剤、駆虫剤、抗寄生虫剤、痔治療剤、泌尿生殖器用剤などが挙げられる。

【0025】各薬物の代表例を以下に示す。

【0026】解熱消炎鎮痛剤の例としては、インドメタシン、サリチル酸、サリチル酸グリコール、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、スリンダック、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルフェナム酸、イブフェナック、フェンブフェン、アルクロフェナック、フェニルブタゾン、メフェナム酸、ベンダザック、ピロキシカム、フルルビプロフェン、ペンタゾシン、塩酸ブプレノルフィン、酒石酸ブトルファノールなどが挙げられる。

【0027】ステロイド系抗炎症剤の例としては、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、フルドロキシコルチド、メチルプレドニゾロン、酢酸ヒドロコルチゾン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸ベタメサゾン、吉草酸ジフルコルトロン、プロピオン酸クロベタゾール、フルオシノニドなどが挙げられる。

【0028】血管拡張剤の例としては、ジルチアゼム、ベラパミル、四硝酸ペンタエリスリトール、ジビリタモール、硝酸イソソルビド、ニフェジピン、ニトログリセリンなどが挙げられる。

【0029】高血圧・不整脈用剤としては、プロパノロール、アテノロール、ビンドロール、硫酸キニジン、アジマリン、塩酸アルブテロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、マレイン酸チモロール、ジソピラミドなどが例示される。

【0030】血圧降下剤の例としては、塩酸クロニジン、カプトプリル、塩酸ブラゾシン、硫酸ペンブテロール、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、塩酸ブナゾシン、マレイン酸エラナプリル、塩酸アロチノロール、塩酸ブニトロロールなどが挙げられる。

【0031】鎮咳去痰剤の例としては、塩酸ブロカテロール、硫酸テルブタリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸ツロブテロール、塩酸アンブロキシソール、塩酸ビルブテロール、塩酸マブテロール、塩酸クレンプテロール、塩酸トリメトキノール、フマル酸フォルモテロールなどが挙げられる。

【0032】抗腫瘍剤としては、5-フルオロウラシル、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル、マイトマイシンCなどが例示される。

【0033】局所麻酔剤としては、ベンゾカイン、プロカイン、リドカイン、テトラカインなどが例示される。

【0034】ホルモン剤の例としては、エストロゲン、

エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、プロスタグランジンなどのステロイドホルモン類や、インスリンなどのペプチドホルモン類などが挙げられる。

【0035】喘息・鼻アレルギー治療剤としては、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、クロモグリク酸ナトリウムなどが例示される。

【0036】抗ヒスタミン剤としては塩酸シクロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、フェンベンザミン、メキタジンなどが例示される。

【0037】抗凝血剤の例としては、ヘパリンなどが挙げられる。

【0038】鎮痙剤としては、スコボラミン、クロフルベロールなどが例示される。

【0039】脳循環・代謝改善剤の例としては、ビンボセチン、塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、フマル酸プロピカミン、メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、酒石酸イフェンブロジル、塩酸イソクスブリンなどが挙げられる。

【0040】抗うつ・抗不安剤の例としては、塩酸マプロチリン、エチゾラム、ジアゼパム、プロマゼパム、塩酸アミトリプチリン、塩酸ミアンセリンなどが挙げられる。

【0041】ビタミンD製剤の例としては、アルファカルシドール、エルゴカルシフェロールなどが挙げられる。

【0042】血糖降下剤の例としては、グリベンクラミド、グリクラジドなどが挙げられる。

【0043】抗潰瘍剤の例としては、リンゴ酸グレボプリド、ファモチジン、臭化グリコピロニウムなどが挙げられる。

【0044】睡眠剤の例としては、フェノバルビタール、アモバルビタールなどが挙げられる。

【0045】抗生物質としては、テトラサイクリン、クロラムフェニコールなどが例示される。

【0046】これらの薬物の配合量は、薬物の種類、経皮・経粘膜吸収製剤の使用目的などにより異なるが、通常は0.1～30重量%の範囲である。

【0047】d) 本発明による経皮・経粘膜吸収製剤の剤形としては、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、クリーム剤、リニメント剤、軟膏剤、坐剤、口腔剤、点鼻剤、点眼剤などがある。

【0048】テープ剤は、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤および必要に応じて加えられる添加剤を含む粘着性基剤すなわち膏体が、支持体の片面に設けられたものである。

【0049】パッチ剤は、支持体の片面に非粘着性のリザーバー層および粘着剤層が順次積層されて構成されたものであり、リザーバー層に、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤および必要に応じて加えられる添加剤を含む非粘着性基剤が保持させられたものである。このリザーバ

ー層が粘着剤層を介して皮膚に貼付され、リザーバー層中の薬物が粘着剤層を通して経皮吸収される。ただし、前記リザーバー層中の薬物や吸収促進剤などは、粘着剤層にも含ませてもよい。

【0050】パップ剤は、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤および必要に応じて加えられる添加剤を含むペースト状の基剤を支持体の片面に層状に塗布したものである。パップ剤はテープ剤やパッチ剤に比べ粘着性に乏しいため絆創膏などで皮膚表面に固定される。

【0051】クリーム剤、軟膏剤およびリニメント剤は、非粘着性基剤に、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤および必要に応じて加えられる添加剤を均一に混合してなる薬物含有ペースト、スラリーまたは液状物である。

【0052】坐剤は、非粘着性基剤に、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤および必要に応じて加えられる添加剤を均一に混合してなる薬物含有ペーストを坐剤成型機で所要形状に成形したものである。

【0053】口腔剤、点鼻剤および点眼剤は、通常は、溶液、懸濁液、ゼリー状物の形態をなすが、上記クリーム剤、軟膏剤およびリニメント剤の形態を取ることもある。前者の形態のものは、液状の基剤に、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤および必要に応じて加えられる添加剤を溶解ないし懸濁させてなるものである。これは主として経粘膜吸収製剤として使用される。

【0054】d-1) パッチ剤のリザーバー層中の非粘着性基剤としては従来公知の外用基剤が使用でき、たとえば白色ワセリン、シリコンオイル、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、流動パラフィンなどが例示される。

【0055】d-2) テープ剤の粘着性基剤やパッチ剤の粘着剤層の粘着剤は、吸収促進剤との相溶性に優れ、かつ該製剤を常温で皮膚表面に長時間固定しうる粘着力を有するものであれば特に限定されない。好ましい粘着剤としては、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤などが用いられる。

【0056】アクリル系粘着剤としては、特に、炭素数4～18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸とから得られる(メタ)アクリル酸アルキルエステルの単重合体または共重合体および/または上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。

【0057】上記(メタ)アクリル酸エステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イ

ソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステア  
 リルなどが例示される。

【0058】上記官能性モノマーの例としては、水酸基  
 を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、  
 アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー  
 などが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、  
 2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキ  
 シプロピル（メタ）アクリレートなどのヒドロキシアル  
 キル（メタ）アクリレートが例示される。カルボキシル  
 基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル  
 酸などの $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチル  
 などのマレイン酸モノアルキルエステル；マレイン酸；  
 フマル酸；クロトン酸などが例示される。無水マレイン  
 酸もマレイン酸と同様の（共）重合成分を与える。アミ  
 ド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメ  
 チルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアル  
 キル（メタ）アクリルアミド；ブトキシメチルアクリ  
 ルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルキ  
 ルエーテルメチロール（メタ）アクリルアミド、ジアセ  
 トンアクリルアミドなどが例示される。アミノ基を有す  
 るモノマーとしては、ジメチルアミノエチルアクリレ  
 ート、ビニルピロリドンなどが例示される。

【0059】上記以外の共重合性モノマーとしては、酢  
 酸ビニル、ビニルアルコール、スチレン、 $\alpha$ -メチルス  
 チレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プ  
 ロピレン、ブタジエンなども使用できる。粘着剤中には  
 （メタ）アクリル酸アルキルエステルが（共）重合成分  
 として50重量%以上含有されることが好ましい。

【0060】アクリル系粘着剤にはさらに必要に応じて  
 多官能性モノマーが加えられ、他のモノマー成分と共重  
 合される。この多官能性モノマーの添加により、生成す  
 る重合体間にこくわずかに架橋が生じ、それにより粘着  
 剤の内部凝集力が増大する。そのため貼付された皮膚の  
 性状や発汗量にほとんど無関係に貼付剤剥離時のいわゆ  
 る糊残り現象がほぼ解消せられる。しかも、この多官能  
 性モノマーの添加は薬物の放出性や低皮膚刺激性には何  
 ら悪影響を与えない。このような多官能性モノマーとし  
 ては、たとえば、ジ（メタ）アクリレート、トリ（メ  
 タ）アクリレート、テトラ（メタ）アクリレートなどが  
 例示されるが、これに限定されない。より具体的には、  
 ヘキサメチレングリコールやオクタメチレングリコール  
 などのポリメチレングリコール類と（メタ）アクリル酸  
 とを結合させて得られるジ（メタ）アクリレート；ポリ  
 エチレングリコールやポリプロピレングリコールなどの  
 ポリアルキレングリコール類と（メタ）アクリル酸とを  
 結合させて得られるジ（メタ）アクリレート；トリメチ  
 ロールプロパントリ（メタ）アクリレートやグリセリン  
 トリ（メタ）アクリレートなどのトリ（メタ）アクリレ  
 ート；およびペンタエリスリトールテトラ（メタ）アク  
 リレートなどのテトラ（メタ）アクリレートが例示され

る。これら多官能性モノマーは2種以上を組み合わせ  
 て用いてもよい。多官能性モノマーは粘着剤の製造に供さ  
 れる全モノマー中に0.005~0.5重量%の割合で  
 使用される。多官能性モノマーの使用量が0.005重  
 量%未満であると、架橋による内部凝集力向上の効果が  
 小さく、また0.5重量%を超えると重合により得られ  
 る粘着剤がゲル化を起こし易く、薬物の拡散・放出にも  
 影響が現われる。

【0061】アクリル系粘着剤を調製するには、通常、  
 重合開始剤の存在下に所要のモノマーの溶液重合を行な  
 う。ただし、重合形態はこれに限定されない。また重合  
 反応条件は主としてモノマーの種類により適宜選定され  
 る。

【0062】ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、スチレ  
 ン-イソプレン-スチレン-ブロック共重合体、ポリイ  
 ソプレン、ポリブテン、ポリイソブチレン、エチレン-  
 酢酸ビニル共重合体などのゴム弾性体100重量部に、  
 たとえばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン-  
 インデン樹脂、石油系樹脂、テルペン-フェノール樹脂  
 などの粘着性付与剤を20~200重量部、および必要  
 に応じて、液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリ  
 イソプレン、液状ポリアクリレートなどの軟化剤；酸化  
 チタンなどの充填剤；ブチルヒドロキシトルエンなどの  
 老化防止剤などを適量添加してなるものが使用される。

【0063】シリコン系粘着剤としては、ポリジメチ  
 ルシロキサンなどを主成分とするものが使用される。

【0064】上記粘着剤中には、可塑性剤；充填剤；老化  
 防止剤などの配合剤が必要に応じて添加される。

【0065】d-3) テープ剤やパッチ剤の支持体として  
 は、柔軟であるが経皮吸収製剤に自己支持性を付与し、  
 かつ粘着性基剤層中やリザーバー層中の薬物の揮散や移  
 行を防止する役目を果たすものが使用される。支持体の  
 素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポ  
 リエチレンテレフタレート、可塑性酢酸ビニル-塩化ビ  
 ニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合  
 体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレ  
 ン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどが例示され  
 る。これら素材はたとえば単層のシートないしフィルム  
 や2枚以上の積層体として用いられる。アルミニウム以  
 外の素材は織布や不織布として使用してもよい。支持体  
 としては、皮膚面に対して追従性を有する素材よりなる  
 ものが好適に用いられ、特にポリエチレンテレフタレ  
 ートとエチレン-酢酸ビニル共重合体とのラミネートフ  
 ィルムなどが好ましい。支持体の厚みは500 $\mu$ m以下、  
 好ましくは5~150 $\mu$ mである。

【0066】上記支持体の片面に粘着性基剤層が形成さ  
 れてテープ剤が構成せられ、また上記支持体の片面にリ  
 ザーバー層および粘着剤層が順次積層されてパッチ剤が  
 構成せられる。パッチ剤ではリザーバー層と粘着剤層と  
 の間に適当な制御膜が存在してもよい。

【0067】d-4) テープ剤の調製において、粘着性基剤層を形成するには通常の粘着テープの製造方法が適用できる。その代表例は溶剤塗工法であり、これ以外にもホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法などが用いられる。粘着性基剤層を溶剤塗工法で形成するには、たとえば、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤および必要に応じて加えられる添加剤を適当な溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体の片面に直接塗布・乾燥し、所要厚みの粘着性基剤層を形成する。また、この溶液ないし分散液を保護用の剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた粘着性基剤層を支持体に密着させてもよい。粘着性基剤層の厚みは使用目的により異なるが、通常、30~200 $\mu$ mの範囲である。この厚みが30 $\mu$ mを下まわると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分である。厚みが200 $\mu$ mを上まわると支持体付近の粘着性基剤層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出性が低下する。

【0068】d-5) テープ剤は、使用時までその粘着性基剤層表面を保護するために通常はその貼付面に剥離紙を備えている。パッチ剤は粘着剤層に剥離紙を備えている。剥離紙としてはポリエチレンテレフタレートフィルムをシリコン処理してなるものがよく用いられるが、剥離紙はこれに限定されない。剥離紙の厚みは100 $\mu$ m以下、好ましくは5~50 $\mu$ mである。

【0069】e) パップ剤の支持体としてはテープ剤やパップ剤について先に説明したものが使用される。パップ剤は、通常、テープ剤やパッチ剤に比べて粘着性に乏しいため、絆創膏などで皮膚表面へ固定される。パップ剤の基剤としては、アルギン酸アルカリ金属、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガムなどの天然ポリマー類；メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー類；デキストリン、カルボキシメチルデンプンなどのデンプン系ポリマー類；ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類が例示される。

【0070】パップ剤を製造するには、粘着性基剤、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤、および必要に応じて加えられる添加剤を均一に混合し、得られた薬物含有ペーストを支持体の片面に層状に塗布する。薬物含有ペーストにはさらに、精製水、保湿剤、無機充填剤、粘度調整剤、架橋剤、老化防止剤などのその他の添加剤が適宜含有されていてもよい。保湿剤としては、グリセリン、プロピレングリコールなどが用いられ、無機充填剤としては、カオリン、ベントナイト、亜鉛華、二酸化チタンなどが用いられる。

【0071】f) クリーム剤、軟膏剤およびリニメント剤は、非粘着性基剤、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤、および必要に応じて加えられる添加剤を均一に混合

してなる薬物含有ペースト、スラリーまたは液状物である。その基剤としては、蜜ろう、油脂、ラノリン、白色ワセリン、パラフィン、プラスチックベース、高級脂肪酸、高級アルコール、乳化剤、マクロゴール、カルボキシビニルポリマーなどが用いられる。

【0072】クリーム剤および軟膏剤には、脂溶性溶解剤、精製水、水溶性溶解剤、pH調整剤などが含有されていてもよい。脂溶性溶解剤としては、流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチルなどが用いられ、水溶性溶解剤としては、エタノール、グリセリン、プロピレングリコールなどが用いられる。

【0073】g) 口腔剤、点鼻剤および点眼剤は、溶液、懸濁液、ゼリー状物の形態を取る場合には、液状の基剤に、薬物、吸収促進剤、刺激軽減剤および必要に応じて加えられる添加剤を溶解ないし懸濁させてなる。液状の基剤としては、例えば、エタノール、精製水、グリコール類などが使用される。トラガント、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどを含む溶液を液状基剤として用いることもできる。

【0074】口腔剤、点鼻剤および点眼剤がクリーム剤、軟膏剤およびリニメント剤の形態を取る場合は、上記のごとく調製せられる。

【0075】h) かくして得られた種々の剤形の経皮・経粘膜吸収剤は、通常は薬物を経皮的ないし経粘膜的に体内循環系へ投与する目的で、皮膚ないし粘膜の表面に直接貼付または塗布される。さらにこれら経皮吸収剤は薬物を皮膚ないし粘膜の疾患部の治療を目的として皮膚ないし粘膜に貼付または塗布されることもある。

【0076】

【作用】本発明による経皮・経粘膜吸収剤では、グラニルアセテートが配合されているので、生きた表皮細胞層のバリエー能が低減せられ、その結果薬物の経皮・経粘膜吸収量が顕著に向上せしめられる。

【0077】また、グラニルアセテートの配合により、薬物の経皮・経粘膜透過性を損なわずに、皮膚・粘膜刺激が効果的に抑制ないし軽減せられる。

【0078】

【実施例】つぎに、本発明を具体的に説明するために、本発明の一例を示す実施例およびこれとの比較を示す比較例をいくつか挙げ、さらに得られた各製剤の性能試験結果を示す。

【0079】なお、実施例1~6は本発明による第二の経皮・経粘膜吸収剤に合致し、実施例7~9は本発明による第一の経皮・経粘膜吸収剤に合致する。

【0080】実施例1

2-エチルヘキシルアクリレート(24.9、6g、62.4重量%)、N-ビニル-2-ピロリドン(15.0、4g、37.6重量%)、および前二者の和100重量%に対しトリメチロールプロパントリアクリレート



0.01重量% (40.0mg) をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が85重量%となるように酢酸エチル70.6gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下に60℃に加熱し、3.5gの過酸化ラウロイルを330gの酢酸エチルに溶解してなる重合開始剤溶液を少量ずつ添加し、32時間かけて重合反応を行なった。重合反応終了後、340gの酢酸エチルを加え、重合物の35重量%酢酸エチル溶液を得た。

【0081】得られた重合物の酢酸エチル溶液に、薬物として硝酸イソソルビド (Sigma 社製) を20重量%含む酢酸エチル溶液、吸収促進剤としてラウロイルサルコシンを10重量%含むテトラヒドロフラン懸濁液、およびゲラニルアセテート (和光純薬製) を、固形分 (重合物、薬物、吸収促進剤およびゲラニルアセテート) 濃度が酢酸エチルの追加により30重量%になるように、かつ、薬物、吸収促進剤およびゲラニルアセテートの固形分中濃度がそれぞれ8重量%、1重量%および1重量%となるように、加えた。この液をディゾルバーにて均一に混合した。

【0082】得られた塗工液をシリコン処理したポリエチレンテレフタレートフィルムからなる剥離紙上に乾燥後の膏体層の厚みが60μmの厚さになるように塗布し、塗布層を60℃のオーブンにて30分間乾燥した。その後得られた膏体層上に厚み50μmのポリエチレンテレフタレート-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルムからなる支持体をラミネートした。

【0083】こうしてテープ剤を製した。

【0084】実施例2~3

ゲラニルアセテートの固形分中濃度をそれぞれ5重量% (実施例2) および10重量% (実施例3) とし、その他の点を実施例1と同様にしてテープ剤を製した。

【0085】比較例1

ゲラニルアセテートを用いず、その他の点を実施例1と同様にしてテープ剤を製した。

【0086】比較例2

ゲラニルアセテートの代わりにトリグリセリドを用い、その固形分中濃度を50重量%とし、その他の点を実施例1と同様にしてテープ剤を製した。

【0087】比較例3

ラウロイルサルコシンを用いず、その他の点を実施例3と同様にしてテープ剤を製した。

【0088】実施例4

実施例1と同じ操作で得られた重合物の酢酸エチル溶液に、硝酸イソソルビド、ラウロイルサルコシンおよびゲラニルアセテートの各溶液を、固形分中濃度がそれぞれ6重量%、3重量%および10重量%になるように添加し、その他の点を実施例1と同様にしてテープ剤を製した。

【0089】比較例4

ゲラニルアセテートを用いず、その他の点を実施例4と

同様にしてテープ剤を製した。

【0090】実施例5

非粘着性基剤としてプラスチックベース (大正製薬社製、局外規ゲル化炭化水素) 79.0gを用い、これに薬物として酢酸ノルエチステロン10.0g、吸収促進剤としてラウロイルサルコシン1.0g、およびゲラニルアセテート10.0gをそれぞれ加えて、配合物を乳鉢にて均一に分散状に混合した。

【0091】こうして、軟膏剤を製した。

【0092】実施例6

非粘着性基剤としてワセリン (丸石製薬社製、日本薬局方規格) 79.0gを用いた以外は実施例5と同様にして、クリーム剤を製した。

【0093】実施例7

実施例1と同じ操作で得られた重合物の酢酸エチル溶液に、薬物としてインドメタシン (和光純薬製) およびゲラニルアセテート (和光純薬製) を含むテトラヒドロフラン溶液を、固形分 (重合物、薬物およびゲラニルアセテート) 濃度が酢酸エチルの追加により30重量%になるように、かつ、薬物およびゲラニルアセテートの固形分中濃度がそれぞれ10重量%および3重量%となるように、加えた。この液をディゾルバーにて均一に混合した。

【0094】得られた塗工液を用いて、実施例1と同じ操作でテープ剤を製した。

【0095】実施例8

薬物としてインドメタシンの代わり硝酸イソソルビド (Sigma 社製) を用い、その固形分中濃度を6重量%に調整し、その他の点を実施例7と同様にしてテープ剤を製した。

【0096】実施例9

薬物としてインドメタシンの代わりエストラジオール (Sigma 社製) を用い、その固形分中濃度を10重量%に調整し、その他の点を実施例7と同様にしてテープ剤を製した。

【0097】比較例5

ゲラニルアセテートを用いず、その他の点を実施例7と同様にしてテープ剤を製した。

【0098】比較例6

ゲラニルアセテートの代わりに6重量%N-ラウロイルサルコシンを用い、その他の点を実施例7と同様にしてテープ剤を製した。

【0099】比較例7

ラウロイルサルコシンを用いず、その他の点を実施例8と同様にしてテープ剤を製した。

【0100】比較例8

ゲラニルアセテートの代わりに6重量%N-ラウロイルサルコシンを用い、その他の点を実施例8と同様にしてテープ剤を製した。

【0101】比較例9

ラウロイルサルコシンを用いず、その他の点を実施例9と同様にしてテープ剤を製した。

#### 【0102】比較例10

ゲラニルアセテートの代わりに6重量%N-ラウロイルサルコシンを用い、その他の点を実施例9と同様にしてテープ剤を製した。

#### 【0103】性能評価試験

##### i) ラット皮膚刺激性試験

実施例1～3、比較例1～3で得られた各テープ剤について、下記手法によりラットの皮膚に対する刺激性試験を行なった。

【0104】ラット（ウィスター系、雄性、7週齢）の脱毛した背部にテープ剤の円形試験片（直径20mm）を貼付し、24時間後これを剥離した。この試験片剥離後の皮膚について、剥離から1時間後の皮膚の紅斑状態\*

\*を目視で観察した。繰り返し回数は各製剤毎に5回とした。

【0105】紅斑の程度はDraize法による下記の0～4の5段階の判定基準で評価した。

【0106】0…紅斑なし

1…かろうじて識別できる軽度の紅斑

2…明らかな紅斑

3…中程度の紅斑

4…深紅色の強い紅斑

10 各経皮吸収製剤の皮膚刺激判定点は、各回における評点の総和を繰り返し回数5で割って算出した平均値で表示した。得られた評価結果を表1にまとめて示す。

【0107】

【表1】

|      | 成分含有量      | 皮膚刺激判定値 |
|------|------------|---------|
| 実施例1 | 1%LS+1%GA  | 0.8     |
| 実施例2 | 1%LS+5%GA  | 0.8     |
| 実施例3 | 1%LS+10%GA | 0.4     |
| 比較例1 | 1%LS       | 2.4     |
| 比較例2 | 1%LS+50%TG | 1.2     |
| 比較例3 | 10%GA      | 0.3     |

LS：ラウロイルサルコシン

GA：ゲラニルアセテート

TG：トリグリセリド

表1から明らかなように、薬物、ラウロイルサルコシンおよびゲラニルアセテートを含む実施例1～3のテープ剤は、皮膚刺激性が顕著であるラウロイルサルコシンを含むにも拘らず、薬物とラウロイルサルコシンのみを含む比較例1のテープ剤に比べ、皮膚刺激軽減に著効を示すことが認められる。また、これら実施例のテープ剤は、ゲラニルアセテートの代わりにトリグリセリドを含む比較例2のテープ剤に比べ、ゲラニルアセテートの少ない使用量で顕著な皮膚刺激軽減効果を示すことが認められる。さらに、比較例3の結果から判るように、ゲラニルアセテート自体にほとんど皮膚刺激性がないことが認められる。

##### 【0108】ii) マウス皮膚透過性試験

実施例4および比較例4で得られた各テープ剤について、下記の手法によりマウスの摘出皮膚に対する薬物の透過性試験を行なった。

【0109】まず、添付図1に示すFranz タイプの拡散セル(1)を準備した。拡散セル(1)は、下側の有底円筒状のレセプター槽(2)と、これの上に配置された有底円

筒状のドナー槽(3)とからなる。ドナー槽(3)の底壁中央には開口部(4)が設けられ、またドナー槽(3)の下端およびレセプター槽(2)の上端にはそれぞれ上側フランジ(5)および下側フランジ(6)が設けられている。そして、上側フランジ(5)と下側フランジ(6)を対向状に重ね合わせることによって、ドナー槽(3)とレセプター槽(2)が気密状にかつ同心状に積み重ねられている。レセプター槽(2)にはその側部に側方突出状のサンプリング口(7)が取付けられ、レセプター槽(2)の内部にはマグネット攪拌子(9)が入れている。

【0110】ヘアレスマウス(6週齢、雄)を頸椎脱臼により屠殺した後、ただちに背部皮膚を剥離して皮下脂肪と筋層を除去し、約4cm×4cmの皮膚片を得た。この皮膚片(8)を拡散セル(1)の上側フランジ(5)と下側フランジ(6)の間に挟着して、ドナー槽(3)の開口部(4)を皮膚片(8)で完全に閉じるようにした。

【0111】面積3.14cm<sup>2</sup>に打ち抜いた試験片を皮膚片(8)の上面に貼付した。

【0112】レセプター槽(2)には、表2に示す組成か



らなるレセプター液を滴した。

\*【表2】

【0113】

\*

蒸留水中に

$\text{NaH}_2\text{PO}_4$  : 5  $\times 10^{-4}\text{M}$

$\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$  : 2  $\times 10^{-4}\text{M}$

$\text{NaCl}$  : 1.5  $\times 10^{-1}\text{M}$

ゲンタマイシン : 10ppm

この組成の液をNaOHでpH7.2に調製した後、この組成の液に対してポリエチレングリコール400を20%配合したもの

ついで、拡散セル(1)を温度37℃に保たれた恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置によりレセプター液の攪拌を行なった。試験開始後24時間にわたり、所要時間おきに、サンプリング口(7)からレセプター液1mlを採取し、その直後にレセプター液を補充し、採取レセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法に※

※より測定した。試験片の数は製剤毎にそれぞれ3片ずつとした。各試験片中の薬物硝酸イソソルビドの経時的透過量を高速液体クロマトグラフで測定した。その結果を表3に示す。

【0114】

【表3】

|      | 成分含有量      | 薬物皮膚透過量 |
|------|------------|---------|
| 実施例4 | 3%LS+10%GA | 91%     |
| 比較例4 | 3%LS       | 90%     |

LS：ラウロイルサルコシン

GA：ゲラニルアセテート

表3から明らかなように、実施例4のテープ剤は、比較例4のテープ剤とほぼ同等の透過性を示す。このことから、ゲラニルアセテートが薬剤の皮膚透過性に対して悪影響を及ぼさないことが認められる。

【0115】iii) 皮膚透過性試験

実施例7～9および比較例5～10で得られた各テープ剤について、下記の手法によりラットの剃毛皮膚に対する薬物の透過性試験を行なった。

【0116】ラット(ウィスター系、雄性、7週齢)の脱毛した背部にテープ剤の円形試験片(直径20mm)を貼付し、24時間後これを剥離した。この試験片を5

0mlのメタノールに浸漬し、試験片に含まれる薬物を抽出した。この抽出液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフで測定し、テープ内の薬物残存量を求めた。

【0117】各試験片について、予め薬物のテープ内初期含量を測定しておき、この値から上記残存量を引いた値を皮膚透過量とし、また皮膚透過量を初期含量で除した値を皮膚透過率とした。

【0118】こうして得られた皮膚透過率を表4～6に示す。

【0119】

【表4】

|      | インドメタシン | GA | LS | 皮膚透過率 |
|------|---------|----|----|-------|
| 実施例7 | 10%     | 3% | —  | 22.3% |
| 比較例5 | 10%     | —  | —  | 2.2%  |
| 比較例6 | 10%     | —  | 3  | 7.7%  |

GA：ゲラニルアセテート

LS：ラウロイルサルコシン

【表5】

|      | ISDN | GA | LS | 皮膚透過率 |
|------|------|----|----|-------|
| 実施例8 | 6%   | 3% | —  | 93.4% |
| 比較例7 | 6%   | —  | —  | 65.5% |
| 比較例8 | 6%   | —  | 3  | 90.1% |

GA：ゲラニルアセテート

LS：ラウロイルサルコシン

【表6】

|       | エストラジオール | GA | LS | 皮膚透過率 |
|-------|----------|----|----|-------|
| 実施例9  | 10%      | 3% | —  | 26.4% |
| 比較例9  | 10%      | —  | —  | 12.2% |
| 比較例10 | 10%      | —  | 3  | 22.3% |

GA：ゲラニルアセテート

LS：ラウロイルサルコシン

表4～6から明らかなように、実施例のテープ剤は比較例のテープ剤に比べいずれも良好な薬物の皮膚透過性を示すことが認められる。

#### 【0120】

【発明の効果】本発明による経皮・経粘膜吸収剤は、40  
ゲラニルアセテートを含むので、生きた表皮細胞層のバリエーションを低減せしめ、その結果薬物の経皮・経粘膜吸収量を顕著に向上せしめることができる。

【0121】また、本発明による経皮・経粘膜吸収剤は、ゲラニルアセテートの配合により、吸収促進剤に起因する皮膚・粘膜刺激を効果的に抑制ないし軽減することができ、したがって、薬物の経皮・経粘膜透過性を損なわずに、皮膚・粘膜刺激を殆どないし全くなくするこ

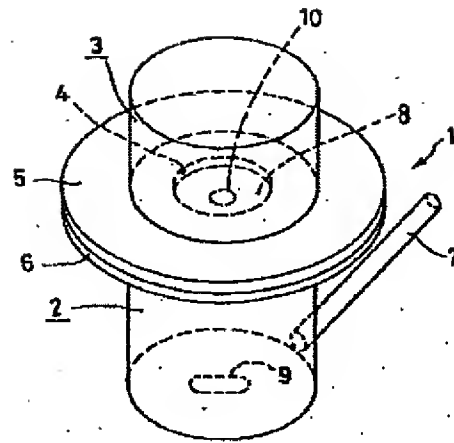
とができる。

【0122】そのため、優れた薬効を持ちながら皮膚・粘膜刺激のために現在まで経皮・経粘膜吸収剤に適用できなかった薬効成分を、ゲラニルアセテートの併用によって経皮・経粘膜吸収剤として実用化することができる。このように吸収量の向上および皮膚・粘膜刺激性の軽減をもたらす物質を配合することによって、薬効成分の経皮・経粘膜吸収剤への適用範囲を大幅に広げることができ、また、刺激に対して敏感な部位への経皮・経粘膜吸収剤の適用を可能にすることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】Franz タイプの拡散セルを示す斜視図である。

【図1】



# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-178762

(43)Date of publication of application : 20.07.1993

(51)Int.Cl.

A61K 47/14

(21)Application number : 04-167091 (71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 25.06.1992 (72)Inventor : AIOI AKIHIRO  
KURIYAMA KIYOSHI  
SHIMIZU  
TATSUTAKE

(30)Priority

Priority number 40316162 Priority date 02.07.1991 Priority country : JP

## (54) PERCUTANEOUS AND TRANSMUCOSAL ABSORPTION PHARMACEUTICAL

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a percutaneous and transmucosal absorption pharmaceutical, capable of remarkably improving the absorbed amount of a medicine and relieving irritation to the skin and mucous membrane by blending geranyl acetate with other ingredients.

**CONSTITUTION:** A percutaneous and transmucosal absorption pharmaceutical is obtained by including 0.5-30wt.% geranyl acetate in a pharmaceutical containing a base, a medicine and, as necessary, an absorbefacient. The pharmaceutical is formulated into a dosage form such as a tape, a patch, a cataplasm, a cream, a liniment or an ointment as a percutaneous absorption pharmaceutical and a dosage form such as a suppository, an oral agent, a nasal drop or an eye drop as a transmucosal absorption pharmaceutical and applied to the skin or mucous membrane to administer the pharmacodynamic effective ingredient through a biomembrane into the intracorporeal circulation system. The barrier ability

of a live epidermal cell layer can be reduced to improve the percutaneously and transmucosally absorbed amount of the medicine. The irritation to the skin and mucous membrane caused by the absorbefacient can effectively be suppressed and relieved and the irritation to the skin and mucous membrane can nearly or entirely be eliminated without impairing the percutaneous and transmucosal permeability of the medicine.

---

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 27.11.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 14.02.2001

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**\* NOTICES \***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation characterized by geranyl acetate containing in a basis and the pharmaceutical preparation containing a drug.

[Claim 2] Transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation characterized by geranyl acetate containing in the pharmaceutical preparation containing a basis, a drug, and absorption enhancers.

---

[Translation done.]



**\* NOTICES \***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation used for applying to the skin or membrane and medicating the circulatory system in the living body with a necessary drug through these biomembranes.

[0002] In this invention, transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation do not ask any shall be expected from a drug effect component between a generalized operation and a locality operation, but means the thing of all dosage forms which medicates the circulatory system in the living body with a drug effect component by applying to the skin thru/or membrane, has a tape, a patch agent, cataplasms, cream pharmaceuticals, liniments, an ointment, etc. as percutaneous absorption pharmaceutical preparation, and has suppositories, buccals, a nasal drop, ophthalmic solutions, etc. as transmucosal absorption pharmaceutical preparation.

[0003]

[Description of the Prior Art] Conventionally, as dosage forms which medicate the circulatory system in the living body with a drug, although an oral agent, injections, suppositories, etc. were adopted suitably, development of transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation is positively furthered with the following advantages in recent years. That is, in order that the drug absorbed by \*\* inside of the body in transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation may not pass liver in first time circulation, the drug absorbed in intestines like [ in the case of the administering method ] circulates to liver, a metabolic turnover is received, and there is no fault that the drug effect declines.

[0004] \*\* Compared with injections, there are few a patient's mental burdens and bodily pains.

[0005] \*\* It is easy to maintain blood drug concentration on long duration need level, and repetitive administration is possible over long duration.

[0006] \*\* When side-effect manifestation concentration is reached, administration may be interrupted easily if needed.

[0007] By the way, since this kind of transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation are what medicates the circulatory system in the living body with a drug via the horny layer of the skin which has the barrier function which originally prevents invasion to the inside of the body of a foreign matter, it is not necessarily easy for prescribing the drug of sufficient amount for making expected drug effect discover for the patient.

[0008] Conventionally, the barrier function of the skin is weakened, as an approach of making altitude promoting more the transderma and the transmucosal absorption nature of a drug, various absorption enhancers is developed and much transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation in which this was included are proposed. For example, using an N-acyl sarcosine like a lauroyl sarcosine as absorption enhancers is proposed (refer to JP,62-96430,A).

[0009]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, in the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation of the above-mentioned conventional technique, even if you are going to make it increase the absorbed amount of a drug according to it, sufficient absorbed amount may not be obtained depending on a drug.

[0010] The purpose of this invention is to offer the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation which can make sufficient quantity of a drug absorb in view of the actual condition like the above.

[0011] Moreover, in the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation of the above-mentioned conventional technique, the skin thru/or membrane receive a stimulus by the cell damage nature of N-acyl sarcosine in this pharmaceutical preparation throughout [ application phase ], and there is a problem of producing a red group thru/or scab in an application site.

[0012] Furthermore, depending on a drug, side effects, such as rubor and a feeling of a stimulus, may be shown in an application site in addition to original drug effect. The content of absorption enhancers is restricted by side effects, such as such rubor, consequently the applicability of the drug to transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation is narrowed.

[0013] Another purpose of this invention is to offer the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation which can reduce a stimulus of the skin by absorption enhancers thru/or membrane as much as

possible, without spoiling the transderma and the transmucosal absorption nature of a drug in view of the actual condition like the above.

[0014]

[Means for Solving the Problem] As a result of repeating examination that the above-mentioned purpose should be attained, in the case of the transderma and transmucosal absorption of a drug, the barrier ability of the epidermis stratum compactum is also high in the barrier ability of a horny layer, but if geranyl acetate is blended further, this invention makes the barrier ability of the useful epidermis stratum compactum reduce, it will acquire the knowledge of the ability to make it improve notably compared with the case where the absorbed amount of a drug is depended on the conventional technique as a result, and will be completed.

[0015] moreover, the \*\* to which this invention does not spoil the permeability of a drug by combination of geranyl acetate -- the skin and a membrane stimulus -- almost -- twisting -- carrying out -- the knowledge that it can completely lose is acquired and it is completed.

[0016] That is, the first transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention are characterized by geranyl acetate containing in a basis and the pharmaceutical preparation containing a drug.

[0017] Moreover, the second transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention are characterized by geranyl acetate containing in the pharmaceutical preparation containing a basis, a drug, and absorption enhancers.

[0018] In the case of a tape or cataplasms, in the case of an ointment, cream pharmaceuticals, a patch agent, liniments, suppositories, buccals, a nasal drop, ophthalmic solutions, etc., a non-adhesiveness basis is used; using an adhesive basis as a basis of the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention.

[0019] The content of the drug contained in a basis, absorption enhancers, and geranyl acetate is equivalent to the content to the pharmaceutical preparation itself, in patches, such as a tape and cataplasms, is equivalent to the content to the part except a base material or a releasing paper, i.e., the part of a binder layer (plaster body layer), from pharmaceutical preparation, and equivalent to the content to the basis included in a reservoir layer by the patch agent with an ointment, cream pharmaceuticals, a patch agent, liniments, suppositories, buccals a nasal drop and ophthalmic solutions This point is common through this whole specification.

[0020] Hereafter, each constituent of the transderma and \*\*\*\* absorption pharmaceutical preparation by this invention is explained in detail.

[0021] a) Geranyl acetate is used in the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention. the \*\* which does

not spoil the permeability of a drug when this makes the absorbed amount of a drug improve notably and a drug contains the skin and membrane stimulative absorption enhancers -- the skin and a membrane stimulus -- almost -- twisting -- carrying out -- the completely abolished operation is made.

[0022] The content of geranyl acetate can opt especially for a limit suitably according to the additive which there is not and is added the basis to be used, a drug, absorption enhancers, and if needed. The desirable content of geranyl acetate is 0.5 - 30% of the weight of the range. If too little [ the content of geranyl acetate ], required sufficient skin and membrane stimulus mitigation-ized effectiveness will not be demonstrated. If the content of geranyl acetate is excessive, the effectiveness by addition of geranyl acetate will be saturated.

[0023] b) In the transderma and \*\*\*\* absorption pharmaceutical preparation by this invention, absorption enhancers is a component added suitably and the well-known thing for which the transderma and the transmucosal absorption nature of a drug are promoted, for example, an anion mold surfactant, a cation mold surfactant, a non-ion mold surfactant, an organic acid, an inorganic acid, an organic base, an inorganic base, a moisturizer, etc. are conventionally mentioned as the example. Especially suitable absorption enhancers is a lauroyl sarcosine thru/or its salt. The content of a lauroyl sarcosine is 0.1 - 10% of the weight of the range preferably. If too little [ the content of a lauroyl sarcosine ], the absorption facilitatory effect of a drug will not be acquired. If this content is excessive, while cell damage nature will become strong, in a tape or cataplasms, adhesion physical properties fall and compatibility with a binder gets worse.

[0024] c) The drug (physiological active substance) used for the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation of this invention is not especially limited to transderma and a permucosal target that what is necessary is just what may penetrate a biomembrane. As an example of a drug, a pain reliever, an antiepileptic agent, an antipsychotic drug, an anti-\*\* agent, an anti-right [ that ] agent, an anti-anxiety agent, a hypnotic, a sedative, a muscle relaxant, and an independence nerve agent -- A cerebral metabolism activator, cardiogenic, an antianginal agent, an antiarrhythmic drug, a teleangiectasia agent, A hypotensor, a pressure-up agent, a diuretic, a respiratory accelerator, expectorant cough suppressant, a bronchodilator, A bronchial asthma therapy agent, a respiratory dexteros agent, the agent for colds, an antiemetic drug, antacid, an antiulcer drug, Laxatives, a \*\*\*\* system intestines agent, the agent for liver, a pancreatopathy therapy agent, a choleric drug, a female sex hormone agent, Androgens, hypothalamus and a pituitary hormone agent, an ovulation inducing drug, a diabetes insipidus therapy agent, A thyroid hormone agent, an anabolic-steroid-hormone agent,

an anti-helminth-like agent, a calcium metabolism agent, An adrenocorticosteroid agent, a non-steroidal anti-inflammatory drug, an enzyme drug, an antihistamine, An antirheumatic, a gout drug, a diabetes-mellitus agent, a vitamin compound, a hematinic, a hemostat, antilipemic, an antimicrobial agent, an anticancer agent, an immunosuppressant, an antidote, \*\*\*\*\*, a parasiticide, an antiprotozoan drug, a hemorrhoids therapy agent, a urination reproduction dexteros agent, etc. are mentioned.

[0025] The example of representation of each drug is shown below.

[0026] As an example of an alleviation-of-fever antiphlogistic sedative drug, indomethacin, a salicylic acid, a salicylic-acid glycol, aspirin, acetaminophen, dichlofenac sodium, ibuprofen, sulindac, naproxen, ketoprofen, flufenamic acid, the ibufenac, fenbufen, the alclofenac, phenylbutazon, mefenamic acid, bendazac, piroxicam, flurbiprofen, pentazocine, buprenorphine hydrochloride, butorphanol tartrate, etc. are mentioned.

[0027] As an example of a steroid system anti-inflammatory agent, hydrocortisone, prednisolone, fluocinolone acetonide, fludroxycortide, methylprednisolone, hydrocortisone acetate, triamcinolone acetonide, dexamethasone, acetic-acid betamethasone, diflucortolone valerate, clobetasol propionate, fluocinonide, etc. are mentioned.

[0028] As an example of vasodepressor, diltiazem, verapamil, pentaerythritol tetranitrate, dipyridamole, isosorbide dinitrate, nifedipine, nitroglycerin, etc. are mentioned.

[0029] As hypertension and an agent for arrhythmia, propranolol, atenolol, pindolol, quinidine sulfate, ajmaline, alprenolol hydrochloride, metoprolol tartrate, nadolol, timolol maleate, disopyramide, etc. are illustrated.

[0030] As an example of an antihypertensive, clonidine hydrochloride, captopril, prazosin hydrochloride, penbutolol sulfate, guanabenz acetate, guanfacine hydrochloride, bunazosin hydrochloride, maleic-acid ERANA prill, arotinolol hydrochloride, bunitrolol hydrochloride, etc. are mentioned.

[0031] As an example of expectorant cough suppressant, procaterol hydrochloride, terbutaline sulfate, fenoterol hydrobromide, tulobuterol hydrochloride, ambroxol hydrochloride, pirbuterol hydrochloride, mabuterol hydrochloride, clenbuterol hydrochloride, trimetoquinol hydrochloride, formoterol fumarate, etc. are mentioned.

[0032] As an antitumor agent, it is 5-fluorouracil and 1. -(2-tetrahydro furil)-5-fluorouracil, mitomycin-C, etc. are illustrated.

[0033] Benzocaine, procaine, lidocaine, a tetracaine, etc. are illustrated as local anesthetic.

[0034] As an example of a hormone drug, steroid hormone, such as estrogen, estradiol, a testosterone, progesterone, and a prostaglandin, and peptide hormone, such as an insulin, are mentioned.

[0035] As asthma and a nasal allergy therapy agent, ketotifen fumarate, azelastine hydrochloride, disodium cromoglycate, etc. are illustrated.

[0036] As an antihistamine, hydrochloric-acid cyclo hepta-gin, diphenhydramine hydrochloride, FEMBENZAMIN, mequitazine, etc. are illustrated.

[0037] Heparin etc. is mentioned as an example of an anticoagulant.

[0038] Scopolamine, a clo FURUPE roll, etc. are illustrated as antispasmodic.

[0039] As an example of cerebral circulation and a metabolic turnover improvement agent, vinpocetine, flunarizine hydrochloride, nicardipine hydrochloride, brovincamine fumarate, dihydroergotoxine mesylate, ifenprodil tartrate, isoxsuprine hydrochloride, etc. are mentioned.

[0040] As an example of anti-\*\*\*\* and an anti-anxiety agent, maprotiline hydrochloride, etizolam, diazepam, bromazepam, amitriptyline hydrochloride, mianserin hydrochloride, etc. are mentioned.

[0041] Alfacalcidol, ergocalciferol, etc. are mentioned as an example of vitamin D pharmaceutical preparation.

[0042] Glibenclamide, gliclazide, etc. are mentioned as an example of a blood sugar depressant.

[0043] As an example of antiulcer drug, malic-acid KUREBOBURIDO, famotidine, a glycopyrronium bromide, etc. are mentioned.

[0044] Phenobarbital, amobarbital, etc. are mentioned as an example of a hypnotic drug.

[0045] A tetracycline, a chloramphenicol, etc. are illustrated as an antibiotic.

[0046] Although the loadings of these drugs change with the class of drug, purposes of using transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation, etc., they are usually 0.1 – 30% of the weight of the range.

[0047] d) As dosage forms of the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention, there are a tape, a patch agent, cataplasms, cream pharmaceuticals, liniments, an ointment, suppositories, buccals, a nasal drop, ophthalmic solutions, etc.

[0048] It is prepared in one side of a base material, the adhesive basis, i.e., the plaster body, containing the additive with which a tape is added a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and if needed.

[0049] The laminating of the reservoir layer and binder layer of non-adhesiveness is carried out one by one, a patch agent is constituted by one side of a base material, and the non-adhesiveness basis containing the additive added to a reservoir layer a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and if needed is made to hold it. This reservoir layer is stuck on the skin through a binder layer, and percutaneous absorption of the drug in a reservoir layer is carried out through a binder layer. However, a drug, absorption enhancers, etc. in said reservoir layer may be included also in a binder layer.



[0050] Cataplasms apply to one side of a base material the basis of the shape of a paste containing the additive added a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and if needed in the shape of a layer. Since it is lacking in adhesiveness compared with a tape or a patch agent, cataplasms are fixed to a skin front face with an adhesive bandage etc.

[0051] Cream pharmaceuticals, an ointment, and liniments are the drug content pastes, slurries, or liquefied objects which come to mix to homogeneity the additive added to a non-adhesiveness basis a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and if needed.

[0052] Suppositories fabricate the drug content paste which comes to mix to homogeneity the additive added to a non-adhesiveness basis a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and if needed with a suppositories briquetting machine in a necessary configuration.

[0053] Although buccals, a nasal drop, and ophthalmic solutions make the gestalt of a solution, suspension, and a jelly-like object, they may usually take the gestalt of the above-mentioned cream pharmaceuticals, an ointment, and liniments. The thing of the former gestalt makes it dissolve thru/or come to suspend the additive added to a liquefied basis a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and if needed. This is used mainly as transmucosal absorption pharmaceutical preparation.

[0054] d-1 As a non-adhesiveness basis in the reservoir layer of a patch agent, a conventionally well-known external use basis can be used, for example, white vaseline, a silicone oil, a carboxyvinyl polymer, polyvinyl alcohol, a polyethylene glycol, a liquid paraffin, etc. are illustrated.

[0055] d-2) Neither the adhesive basis of a tape nor the binder of the binder layer of a patch agent will be limited especially if it has the adhesion which is excellent in compatibility with absorption enhancers; and can carry out long duration immobilization of this pharmaceutical preparation on a skin front face in ordinary temperature. As a desirable binder, an acrylic binder, a rubber system binder, a silicone system binder, etc. are used.

[0056] Especially as an acrylic binder, the homopolymer of the acrylic-acid alkyl ester obtained from the fatty alcohol and the acrylic acid (meta) of carbon numbers 4-18 (meta) or a copolymer, and/or the copolymer of the above-mentioned (meta) acrylic-acid alkyl ester and other functionality monomers are used suitably.

[0057] As the above-mentioned (meta) acrylic ester, butyl acrylate, isobutyl acrylate, Acrylic-acid hexyl, acrylic-acid octyl, 2-ethylhexyl acrylate, Acrylic-acid iso octyl, acrylic-acid DESHIRU, acrylic-acid isodecyl, Acrylic-acid lauryl, acrylic-acid stearyl, a methyl methacrylate, Ethyl methacrylate, methacrylic-acid butyl, methacrylic-acid isobutyl, 2-ethylhexyl methacrylate, methacrylic-acid iso octyl, methacrylic-acid DESHIRU, methacrylic-acid isodecyl, methacrylic-acid lauryl, stearyl methacrylate, etc.

are illustrated.

[0058] As an example of the above-mentioned functionality monomer, the monomer which has a hydroxyl group, the monomer which has a carboxyl group, the monomer which has an amide group, the monomer which has an amino group are mentioned. As a monomer which has a hydroxyl group, hydroxyalkyl (meta) acrylate, such as 2-hydroxyethyl (meta) acrylate and hydroxypropyl (meta) acrylate, is illustrated. As a monomer which has a carboxyl group, maleic-acid monoalkyl ester: maleic-acid: fumaric-acid: crotonic acids, such as alpha [ , such as an acrylic acid and a methacrylic acid, ] and beta-unsaturated-carboxylic-acid: maleic-acid butyl, etc. are illustrated. The polymerization component as a maleic acid also with the same (\*\*) maleic anhydride is given. As a monomer which has an amide group, alkyl ether methylol (meta) acrylamides, such as alkyl (meta) acrylamide: butoxy methylacrylamide, such as acrylamide, dimethyl acrylamide, and diethyl acrylamide, and ethoxy methylacrylamide, diacetone acrylamide, etc. are illustrated. Dimethylamino ethyl acrylate, vinyl pyrrolidone, etc. are illustrated as a monomer which has an amino group.

[0059] As copolymeric monomers other than the above, vinyl acetate, vinyl alcohol, styrene, alpha methyl styrene, a vinyl chloride, acrylonitrile, ethylene, a propylene, a butadiene, etc. can be used. It is desirable that acrylic-acid alkyl ester contains 50% of the weight or more as a polymerization (\*\*) component in a binder (meta).

[0060] A polyfunctional monomer is further added to an acrylic binder if needed, and copolymerization is carried out to other monomer components. By addition of this polyfunctional monomer, between the polymers to generate, bridge formation arises very slightly and, thereby, the internal cohesive force of a binder increases. Therefore, the so-called paste remaining phenomenon at the time of patches exfoliation is mostly canceled almost regardless of the description and the sweat rate of the skin which were stuck. And addition of this polyfunctional monomer does not have a bad influence on the emission nature or low skin irritation of a drug at all. As such a polyfunctional monomer, although di(meth)acrylate, Tori (meta) acrylate, tetrapod (meta) acrylate, etc. are illustrated, it is not limited to this, for example. More specifically Di(meth)acrylate which is made to combine polymethylene glycols and acrylic acids (meta), such as hexamethylene glycol and an octamethylene glycol, and is obtained; Polyalkylene glycols, such as a polyethylene glycol and a polypropylene glycol (Meta) An acrylic acid JI which is combined and is obtained Acrylate; (Meta) Tetrapod (meta) acrylate, such as Tori (meta) acrylate [ , such as TORIMECHI roll pro pantry (meta) acrylate and GURISERINTORI (meta) acrylate, ]; and pentaerythritol tetrapod (meta) acrylate, is illustrated. These polyfunctional monomer may be used

combining two or more sorts. A polyfunctional monomer is used at 0.005 – 0.5% of the weight of a rate into [ all / with which manufacture of a binder is presented ] a monomer. If the effectiveness of the improvement in internal cohesive force according that the amount of the polyfunctional monomer used is less than 0.005 % of the weight to bridge formation is small and exceeds 0.5 % of the weight, the binder obtained by the polymerization will tend to cause gelation, and effect will appear also in diffusion and emission of a drug.

[0061] In order to prepare an acrylic binder, the solution polymerization of a necessary monomer is usually performed to the bottom of existence of a polymerization initiator. However, a polymerization gestalt is not limited to this. Moreover, a polymerization reaction condition is mainly suitably selected by the class of monomer.

[0062] As a rubber system binder, natural rubber, a styrene-isoprene-styrene block copolymer, In the rubber elasticity object 100 weight sections, such as polyisoprene, polybutene, a polyisobutylene, and an ethylene-vinylacetate copolymer For example, rosin system resin, polyterpene resin, coumarone-indene resin, Tackifiers, such as petroleum system resin and terpene-phenol resin, the 20 – 200 weight section, And the thing which comes to carry out optimum dose addition of the antioxidants [ , such as softener:titanium oxide, /, such as bulking agent:butylhydroxytoluene, ], such as liquefied polybutene, mineral oil, lanolin, liquefied polyisoprene, and liquefied polyacrylate, etc. is used if needed.

[0063] As a silicone system binder, what uses poly dimethylsiloxane etc. as a principal component is used.

[0064] In the above-mentioned binder, compounding agents, such as a plasticizer; bulking agent; antioxidant, are added if needed.

[0065] d-3) What achieves the duty which gives free-standing to percutaneous absorption pharmaceutical preparation as a base material of a tape or a patch agent although it is flexible, and prevents the vaporization of the drug in an adhesive basis layer and a reservoir layer and shift is used. As a material of a base material, cellulose acetate, ethyl cellulose, polyethylene terephthalate, a plasticization vinyl acetate-vinyl chloride copolymer, nylon, an ethylene-vinylacetate copolymer, a plasticization polyvinyl chloride, polyurethane, polyethylene, a polyvinylidene chloride, aluminum, etc. are illustrated. These materials are used as the sheet thru/or film of a monolayer, or a layered product of two or more sheets. Materials other than aluminum may be used as textile fabrics or a nonwoven fabric. What consists of a material which has flattery nature to a skin side as a base material is used suitably, and the laminate film of polyethylene terephthalate and an ethylene-vinylacetate copolymer etc. is especially desirable. 500 micrometers or less of thickness of a base material are 5-150 micrometers preferably.

[0066] An adhesive basis layer is formed in one side of the above-mentioned base material, a tape is constituted, and the laminating of a reservoir layer and the binder layer is carried out to one side of the above-mentioned base material one by one, and a patch agent is constituted. In a patch agent, the control film suitable between a reservoir layer and a binder layer may exist.

[0067] d-4) In preparation of a tape, the manufacture approach of the usual adhesive tape is applicable for forming an adhesive basis layer. The example of representation is a solvent coating method, and a hot melt coating method, an electron ray hardening emulsion coating method, etc. are used besides this. In order to form an adhesive basis layer by the solvent coating method, a suitable solvent is made to dissolve thru/or distribute the additive added a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and if needed, it direct-applies, the obtained solution thru/or dispersion liquid is dried at one side of a base material, and the adhesive basis layer of necessary thickness is formed. Moreover, these solution thru/or dispersion liquid may be applied on the releasing paper for protection, and the adhesive basis layer obtained after desiccation may be stuck to a base material. Although the thickness of an adhesive basis layer changes with purposes of use, it is usually the range of 30-200 micrometers. If this thickness turns around 30 micrometers the bottom, the drug of an initial complement cannot be contained but adhesiveness is also inadequate. If thickness turns around 200 micrometers a top, the drug contained in the adhesive basis layer near a base material will not fully be spread, but drug release nature will fall.

[0068] d-5) The tape usually equips the pasting side with the releasing paper, in order to protect the adhesive basis layer front face till use. The patch agent equips the binder layer with the releasing paper. Although the thing which comes to carry out siliconizing of the film of polyethylene terephthalate as a releasing paper is used well, a releasing paper is not limited to this. 100 micrometers or less of thickness of a releasing paper are 5-50 micrometers preferably.

[0069] e) What explained a tape and cataplasms previously as a base material of cataplasms is used. Since it is lacking in adhesiveness compared with a tape or a patch agent, cataplasms are usually fixed to a skin front face with an adhesive bandage etc. As a basis of cataplasms, synthetic polymers, such as starch system polymers; polyvinyl alcohol, such as cellulose system polymers; dextrans, such as natural polymers; methyl cellulose, such as alginic-acid alkali metal, gelatin, corn starch, and tragacanth gum, hydroxyethyl cellulose, and a carboxymethyl cellulose, and carboxymethyl starch, sodium polyacrylate, a methoxy ethylene-maleic-anhydride copolymer, polyvinyl ether, and a polyvinyl pyrrolidone, are illustrated.

[0070] In order to manufacture cataplasms, an adhesive basis, a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and the additive

added if needed are mixed to homogeneity, and the obtained drug content paste is applied to one side of a base material in the shape of a layer. In the drug content paste, the additive of others, such as purified water, a moisturizer, an inorganic bulking agent, a viscosity controlling agent, a cross linking agent, and an antioxidant, may contain suitably further. As a moisturizer, a glycerol, propylene glycol, etc. are used and a kaolin, a bentonite, a zinc white, a titanium dioxide, etc. are used as an inorganic bulking agent.

[0071] f) Cream pharmaceuticals, an ointment, and liniments are the drug content pastes, slurries, or liquefied objects which come to mix to homogeneity a non-adhesiveness basis, a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and the additive added if needed. As the basis, the beeswax, fats and oils, lanolin, white vaseline, paraffin, Plastibase, a higher fatty acid, higher alcohol, an emulsifier, macro gall, a carboxyvinyl polymer, etc. are used.

[0072] In cream pharmaceuticals and an ointment, a lipophilicity solvent, purified water, the water-soluble solvent, pH regulator, etc. may contain. As a lipophilicity solvent, a liquid paraffin, myristic-acid isopropyl, sebacic-acid diethyl, etc. are used, and ethanol, a glycerol, propylene glycol, etc. are used as a water-soluble solvent.

[0073] g) Buccals, a nasal drop, and ophthalmic solutions make it dissolve thru/or come to suspend the additive added to a liquefied basis a drug, absorption enhancers, a stimulus mitigation-ized agent, and if needed, when taking the gestalt of a solution, suspension, and a jelly-like object. As a liquefied basis, ethanol, purified water, and glycols are used, for example. The solution containing tragacanth, gum arabic, sodium alginate, gelatin, methyl cellulose, a carboxymethyl cellulose, etc. can also be used as a liquefied basis.

[0074] When buccals, a nasal drop, and ophthalmic solutions take the gestalt of cream pharmaceuticals, an ointment, and liniments, it is prepared like the above.

[0075] h) The transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation of the various dosage forms obtained in this way are the endermic purposes with which it is, and are carried out and the circulatory system in the living body is medicated at a permucosal target, and it is direct-stuck or usually apply a drug to the front face of the skin thru/or membrane. Furthermore, these percutaneous absorption pharmaceutical preparation may be stuck or applied to the skin thru/or membrane for the purpose of the therapy of the disease section of the skin thru/or membrane in a drug.

[0076]

[Function] Since geranyl acetate is blended, the barrier ability of the useful

epidermis stratum compactum is reduced, and the transderma and the amount of transmucosal absorption of a drug are made to improve notably as a result in the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention.

[0077] Moreover, the skin and a membrane stimulus are effectively controlled thru/or mitigated by combination of geranyl acetate, without spoiling the transderma and the permucosal permeability of a drug.

[0078]

[Example] Below, in order to explain this invention concretely, some examples of a comparison which show the comparison with the example and this which show an example of this invention are given, and the performance test result of each pharmaceutical preparation obtained further is shown.

[0079] In addition, examples 1-6 agree in the second transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention, and examples 7-9 agree in the first transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention.

[0080] 0.01 % of the weight (40.0mg) of trimethylolpropane triacrylate was taught to the separable flask to 100 % of the weight of sums of example 12-ethylhexyl acrylate (249.6g, 62.4 % of the weight), an N-vinyl-2-pyrrolidone (150.4g, 37.6 % of the weight), and front 2 persons, and 70.6g of ethyl acetate was added so that the monomer concentration in early stages of a polymerization might become 85 % of the weight. This solution was heated at 60 degrees C under nitrogen-gas-atmosphere mind, the polymerization initiator solution which comes to dissolve 3.5g lauroyl peroxide in 330g ethyl acetate was added small quantity every, and the polymerization reaction was performed over 32 hours. 340g ethyl acetate was added after polymerization reaction termination, and the 35-% of the weight ethyl-acetate solution of a polymerization object was obtained.

[0081] The ethyl-acetate solution which contains isosorbide dinitrate (Sigma shrine make) in the ethyl-acetate solution of the obtained polymerization object 20% of the weight as a drug, The tetrahydrofuran suspension which contains a lauroyl sarcosine 10% of the weight as absorption enhancers, And geranyl acetate (Wako Pure Chem make) so that solid content (polymerization object, drug, absorption-enhancers, and geranyl acetate) concentration may become 30% of the weight by addition of ethyl acetate And it added so that the concentration in solid content of a drug, absorption enhancers, and geranyl acetate might become 8 % of the weight, 1 % of the weight, and 1 % of the weight, respectively. This liquid was mixed to homogeneity with the dissolver.

[0082] It applied so that the thickness of the plaster body layer after drying the obtained coating liquid on the releasing paper which consists of a polyethylene terephthalate film which carried out siliconizing might become



the thickness which is 60 micrometers, and the spreading layer was dried for 30 minutes in 60-degree C oven. The base material which consists of a polyethylene terephthalate-ethylene-vinylacetate copolymer laminated film with a thickness of 50 micrometers on the plaster body layer obtained after that was laminated.

[0083] In this way, the tape was \*(ed).

[0084] Concentration in solid content of an example 2 - 3 geranyl acetate was made into 5 % of the weight (example 2) and 10 % of the weight (example 3), respectively, and the tape was \*(ed) like the example 1 for other points.

[0085] Not using example of comparison 1 geranyl acetate, the tape was \*(ed) like the example 1 for other points.

[0086] The triglyceride was used instead of example of comparison 2 geranyl acetate, concentration in the solid content was made into 50 % of the weight, and the tape was \*(ed) like the example 1 for other points.

[0087] Not using the example of comparison 3 lauroyl sarcosine, the tape was \*(ed) like the example 3 for other points.

[0088] In the ethyl-acetate solution of the polymerization object obtained by the same actuation as example 4 example 1, each solution of isosorbide dinitrate, a lauroyl sarcosine, and geranyl acetate was added so that the concentration in solid content might become 6 % of the weight, 3 % of the weight, and 10% of the weight, respectively, and in it, the tape was \*(ed) like the example 1 for other points.

[0089] Not using example of comparison 4 geranyl acetate, the tape was \*(ed) like the example 4 for other points.

[0090] Using Plastibase (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd. make, Japanese-Pharmaceutical-Codex gelation hydrocarbon) 79.0g as an example 5 non-adhesiveness basis, acetic-acid norethisterone 10.0g was added as a drug, lauroyl sarcosine 1.0g and geranyl acetate 10.0g were added to this as absorption enhancers, respectively, and the compound was mixed in the shape of distribution to homogeneity with the mortar.

[0091] In this way, the ointment was \*(ed).

[0092] Cream pharmaceuticals were \*(ed) like the example 5 except having used vaseline (pebble-cobble medicine manufacture company make, Japanese pharmacopoeia specification) 79.0g as an example 6 non-adhesiveness basis.

[0093] The TERORA hydronalium furan solution which contains indomethacin (Wako Pure Chem make) and geranyl acetate (Wako Pure Chem make) in the ethyl-acetate solution of the polymerization object obtained by the same actuation as example 7 example 1 as a drug was added so that solid content (polymerization object, drug, and geranyl acetate) concentration might become 30% of the weight by addition of ethyl acetate, and so that the concentration in solid content of a drug and geranyl acetate might become

10 % of the weight and 3 % of the weight, respectively. This liquid was mixed to homogeneity with the dissolver.

[0094] The tape was \*(ed) by the same actuation as an example 1 using the obtained coating liquid.

[0095] Instead of indomethacin, using isosorbide dinitrate (Sigma shrine make) as example 8 drug, the concentration in the solid content was adjusted to 6% of the weight, and the tape was \*(ed) like the example 7 for other points.

[0096] Instead of indomethacin, using estradiol (Sigma shrine make) as example 9 drug, the concentration in the solid content was adjusted to 10% of the weight, and the tape was \*(ed) like the example 7 for other points.

[0097] Not using example of comparison 5 geranyl acetate, the tape was \*(ed) like the example 7 for other points.

[0098] The 6-% of the weight N-lauroyl sarcosine was used instead of example of comparison 6 geranyl acetate, and the tape was \*(ed) like the example 7 for other points.

[0099] Not using the example of comparison 7 lauroyl sarcosine, the tape was \*(ed) like the example 8 for other points.

[0100] The 6-% of the weight N-lauroyl sarcosine was used instead of example of comparison 8 geranyl acetate, and the tape was \*(ed) like the example 8 for other points.

[0101] Not using the example of comparison 9 lauroyl sarcosine, the tape was \*(ed) like the example 9 for other points.

[0102] The 6-% of the weight N-lauroyl sarcosine was used instead of example of comparison 10 geranyl acetate, and the tape was \*(ed) like the example 9 for other points.

[0103] Performance evaluation test i The stimulus sex test to the skin of a rat was performed by the following technique about each tape obtained in the rat skin-irritation-study examples 1-3 and the examples 1-3 of a comparison.

[0104] The circular test piece (diameter of 20mm) of a tape was stuck back which the rat (the Wister system, maleness, 7 weeks old) depilated, and this was exfoliated 24 hours after. About the skin after this test piece exfoliation, the erythema condition of the skin 1 hour after exfoliation was observed visually. The count of a repeat was made into 5 times for every pharmaceutical preparation.

[0105] Five steps of the following criteria of 0-4 by the Draize method estimated extent of erythema.

[0106] 0 [ -- Erythema 4 of whenever / middle / -- The point of erythema each strong crimson percutaneous absorption pharmaceutical preparation judging / skin stimulus / repeated total of the score in each time, and expressed it as the average computed by having divided by the count 5. ] --

One without erythema -- Barely discriminable slight erythema 2 -- Clear erythema 3 The obtained evaluation result is collectively shown in Table 1.

[0107]

[Table 1]

|       | 成分含有量            | 皮膚刺激判定値 |
|-------|------------------|---------|
| 実施例 1 | 1% L S + 1% G A  | 0. 8    |
| 実施例 2 | 1% L S + 5% G A  | 0. 8    |
| 実施例 3 | 1% L S + 10% G A | 0. 4    |
| 比較例 1 | 1% L S           | 2. 4    |
| 比較例 2 | 1% L S + 50% T G | 1. 2    |
| 比較例 3 | 10% G A          | 0. 3    |

L S : ラウロイルサルコシン

G A : ゲラニルアセテート

T G : トリグリセリド

Although the tape of the examples 1-3 containing a drug, a lauroyl sarcosine, and geranyl acetate contains a lauroyl sarcosine with remarkable skin irritation, compared with a drug and the tape of the example 1 of a comparison only containing a lauroyl sarcosine, it is admitted that higher efficacy is shown in skin stimulus mitigation, so that clearly from Table 1. Moreover, it is admitted that the tape of these examples shows the remarkable skin stimulus mitigation effectiveness by the amount used with little geranyl acetate compared with the tape of the example 2 of a triglyceride \*\*\*\* comparison instead of geranyl acetate. Furthermore, it is admitted that there is almost no skin irritation in geranyl acetate itself so that the result of the example 3 of a comparison may show.

[0108] ii) About each tape obtained in the mouse skin translucency test example 4 and the example 4 of a comparison, the translucency test of the drug to the extraction skin of a mouse was performed by the following technique.

[0109] First, Franz shown in an attached drawing 1 Diffusion cel of a type (1) It prepared. diffusion cel (1) Receptor tub (2) of the shape of a lower closed-end cylinder Donor tub (3) of the shape of a closed-end cylinder arranged on this from -- it becomes. Donor tub (3) In the center of a bottom wall, it is opening (4). It is prepared and is a donor tub (3). A lower limit and receptor tub (2) In upper limit, it is a top flange (5), respectively. And bottom

flange (6) It is prepared. and top flange (5) Bottom flange (6) piling up in the shape of opposite — donor tub (3) Receptor tub (2) the shape of an airtight — and it is put concentrically. receptor tub (2) \*\*\*\* — the flank — sampling opening (7) of the letter of a side protrusion it attaches — having — receptor tub (2) the interior — magnet stirring child (9) It has put in.

[0110] after slaughtering a hair loess mouse (6 weeks old, male) by cervical dislocation — immediately — the regions-of-back skin — exfoliating — skinfold thickness and the tunica muscularis — removing — about 4 — the cmx4cm piece of the skin was obtained. This piece of the skin (8) Diffusion cel (1) Top flange (5) Bottom flange (6) It fastens in between and is a donor tub (3). Opening (4) Piece of the skin (8) It was made to close completely.

[0111] Area 3.14cm<sup>2</sup> It is a piece of the skin (8) about the pierced test piece. It stuck on the top face.

[0112] receptor tub (2) \*\*\*\* — the receptor liquid which consists of a presentation shown in Table 2 was filled.

[0113]

[Table 2]

蒸留水中に.

$\text{NaH}_2\text{PO}_4$  : 5 × 10<sup>-4</sup>M

$\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$  : 2 × 10<sup>-4</sup>M

$\text{NaCl}$  : 1.5 × 10<sup>-1</sup>M

ゲンタマイシン : 10ppm

この組成の液をNaOHでpH7.2に調製した後、この組成の液に対してポリエチレングリコール400を20%配合したもの

Subsequently, diffusion cel (1) It installed in the thermostat maintained at the temperature of 37 degrees C, and receptor liquid was stirred with magnet stirring equipment. 24 hours after test initiation — crossing — every duration — sampling opening (7) from — 1ml of receptor liquid was extracted, receptor liquid was filled up immediately after that, and the amount of transparency of the drug to extraction receptor liquid was measured by high-speed liquid chromatography. It made the number of test pieces into three pieces at a time for every pharmaceutical preparation, respectively. The amount of with-time transparency of the drug isosorbide dinitrate in each test piece was measured by high speed liquid chromatography. The result is shown in Table 3.

[0114]

[Table 3]

|       | 成分含有量            | 薬物皮膚透過量 |
|-------|------------------|---------|
| 実施例 4 | 3% L S + 10% G A | 91%     |
| 比較例 4 | 3% L S           | 90%     |

L S : ラウロイルサルコシン

G A : ゲラニルアセテート

The tape of an example 4 shows permeability almost equivalent to the tape of the example 4 of a comparison so that clearly from Table 3. From this, it is admitted that geranyl acetate does not do a bad influence to the skin permeability of drugs.

[0115] iii) About each tape obtained in the skin translucency test examples 7-9 and the examples 5-10 of a comparison, the translucency test of the drug to the shave skin of a rat was performed by the following technique.

[0116] The circular test piece (diameter of 20mm) of a tape was stuck back which the rat (the Wister system, maleness, 7 weeks old) depilated, and this was exfoliated 24 hours after. This test piece was immersed in the 50ml methanol, and the drug contained in a test piece was extracted. The drug concentration in this extract was measured by high speed liquid chromatography, and the amount of drug survival in a tape was calculated.

[0117] The value which measures the first stage content in a tape of a drug beforehand, and made the value which subtracted the above-mentioned amount of survival from this value the amount of skin transparency, and \*\* (ed) the amount of skin transparency in the initial content about each test piece was made into skin permeability.

[0118] In this way, the obtained skin permeability is shown in Tables 4-6.

[0119]

[Table 4]

|       | インドメタシン | G A | L S | 皮膚透過率 |
|-------|---------|-----|-----|-------|
| 実施例 7 | 10%     | 3%  | —   | 22.3% |
| 比較例 5 | 10%     | —   | —   | 2.2%  |
| 比較例 6 | 10%     | —   | 3   | 7.7%  |

G A : ゲラニルアセテート

L S : ラウロイルサルコシン

[Table 5]

|       | I S D N | G A | L S | 皮膚透過率  |
|-------|---------|-----|-----|--------|
| 実施例 8 | 6 %     | 3 % | —   | 93.4 % |
| 比較例 7 | 6 %     | —   | —   | 65.5 % |
| 比較例 8 | 6 %     | —   | 3   | 90.1 % |

G A : ゲラニルアセテート

L S : ラウロイルサルコシン

[Table 6]

|        | エストラジオール | G A | L S | 皮膚透過率  |
|--------|----------|-----|-----|--------|
| 実施例 9  | 10 %     | 3 % | —   | 26.4 % |
| 比較例 9  | 10 %     | —   | —   | 12.2 % |
| 比較例 10 | 10 %     | —   | 3   | 22.3 % |

G A : ゲラニルアセテート

L S : ラウロイルサルコシン

It is admitted that, as for the tape of an example, all show the skin permeability of a good drug compared with the tape of the example of a comparison so that clearly from Tables 4-6.

[0120]

[Effect of the Invention] Since the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention contain geranyl acetate, it makes the barrier ability of the useful epidermis stratum compactum able to reduce, and can make the transderma and the amount of transmucosal absorption of a drug improve notably as a result.

[0121] Moreover, the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention can twist and carry out most skins and membrane stimuli, without being able to control thru/or mitigate effectively the skin and the membrane stimulus resulting from absorption enhancers, therefore spoiling the transderma and the permucosal permeability of a drug by combination of geranyl acetate, and can completely lose them.

[0122] Therefore, the drug effect component which was not able to be applied to transderma and transmucosal absorption pharmaceutical



preparation till the present because of the skin and a membrane stimulus while it had the outstanding drug effect is utilizable as transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation with concomitant use of geranyl acetate. Thus, by blending the matter which brings about the improvement in an absorbed amount, and the skin and membrane stimulative mitigation-ization, the applicability of the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation of a drug effect component can be extended sharply, and application of the transderma and transmucosal absorption pharmaceutical preparation to a sensitive part can be enabled to a stimulus.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DESCRIPTION OF DRAWINGS**

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] Franz It is the perspective view showing the diffusion cell of a type.

---

[Translation done.]